核准日期：2017 年 6 月 16 日
修订日期：2018 年 11 月 01 日，2020 年 06 月 29 日，2021 年 07 月 17 日

甲磺酸雷沙吉兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸雷沙吉兰片

商品名称：安齐来®（Azilect®）

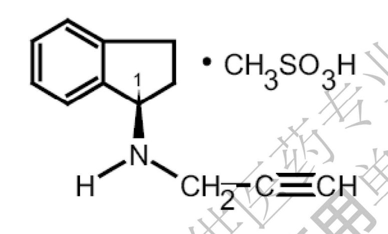
英文名称：Rasagiline Mesylate Tablets

汉语拼音：Jiahuangsuan Leishajilan Pian

【成份】

化学名称：(R)-*N*-2-丙炔基-1-茚胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式：$(C_{12}H_{13}N) \cdot CH_4SO_3$

分子量：267.34

辅料：甘露醇、玉米淀粉、预胶化玉米淀粉、无水胶态二氧化硅、硬脂酸、滑石粉

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品适用于原发性帕金森病患者的单药治疗，以及伴有剂末波动患者的联合治疗（与左旋多巴合用）。

【规格】

1mg（以雷沙吉兰计）

【用法用量】

口服给药。无论是否与左旋多巴合用，用量均为 1mg 每日一次。

服用本品不受进食影响。

老年人：无需调整剂量。

儿童：由于本品用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未建立，本品不推荐用于儿童和青少年。

肝功能损害患者：本品禁用于重度肝功能损害患者（参见【禁忌】）。雷沙吉兰应避免用于中度肝功能损害患者。轻度肝功能损害患者开始服用本品时应谨慎。如果患者的肝功能损害由轻度进展为中度时，应停止服用雷沙吉兰（参见【注意事项】）。

肾功能损害患者：无需调整剂量。

【不良反应】

安全性特征概述

在帕金森病患者的临床研究中，最常报告的不良反应为：单药治疗中出现的头痛、抑郁、眩晕和流感（流行性感冒和鼻炎）；左旋多巴联合治疗中出现的异动症、直立性低血压、跌倒、腹痛、恶心呕吐和口干；两种疗法中出现的肌肉骨骼疼痛、背部和颈部疼痛以及关节痛。这些不良反应与药物停药率升高无关。

不良反应列表

不良反应采用如下惯例按照系统器官和发生频率分类，如下表 1 和 2 中所示：很常见（≥1/10）、常见（≥1/100，<1/10）、少见（≥1/1000，<1/100），罕见（≥1/10000，<1/1000）、极罕见（<1/10000），未知（无法根据现有数据估算）。

单药治疗

表 1 列出了安慰剂对照研究中发生率较高的不良反应。患者每日服用雷沙吉

兰 1mg。

表 1. 单药治疗相对于安慰剂发生率较高的不良反应

系统器官分类	很常见	常见	少见	未知
感染和传染性疾病		流感		
良性、恶性肿瘤和未说明的肿瘤（包括囊肿和息肉）		皮肤癌		
血液和淋巴系统异常		白细胞减少		
免疫系统异常		过敏		
代谢和营养异常			食欲下降	
精神异常		抑郁、幻觉*		冲动控制障碍*
神经系统异常	头痛		脑血管意外	5-羟色胺综合征*、日间睡眠增多（EDS）及睡眠突然发作（SOS）*
眼部异常		结膜炎		
耳和迷路异常		眩晕		
心脏异常		心绞痛	心肌梗塞	
血管异常				高血压*
呼吸、胸廓和纵隔异常		鼻炎		
消化系统异常		胃肠胀气		
皮肤和皮下组织异常		皮炎	疱疹	
肌肉、骨骼和结缔组织异常		肌肉骨骼疼痛、颈部疼痛、关节炎		
肾脏、泌尿系统异常		尿急		
全身性不适和给药部位异常		发热、乏力		
*参见所选不良反应的描述				

联合治疗

表 2 列出了安慰剂对照研究中发生率较高的不良反应。患者每日服用雷沙吉兰 1mg。

表 2. 联合治疗中相对于安慰剂发生率较高的不良反应

系统器官分类	很常见	常见	少见	未知
良性、恶性肿瘤和未说明的肿瘤			皮肤黑色素瘤*	
代谢和营养异常		食欲下降		
精神异常		幻觉*、梦境异	意识模糊	冲动控制障碍*

		常		
神经系统异常	异动症	肌张力障碍、腕管综合征、平衡障碍	脑血管意外	5-羟色胺综合征*、日间睡眠增多（EDS）及睡眠突然发作（SOS）*
心脏异常			心绞痛	
血管异常		直立性低血压*		高血压*
消化系统异常		腹痛、便秘、恶心和呕吐、口干		
皮肤和皮下组织异常		皮疹		
肌肉、骨骼和结缔组织异常*		关节痛、颈部疼痛		
检查		体重减轻		
损伤、中毒和操作并发症		跌倒		
*参见所选不良反应的描述				

<u>所选不良反应的描述</u>

直立性低血压

在盲法安慰剂对照研究中，雷沙吉兰组一名受试者（0.3%）出现严重直立性低血压（联合治疗研究），安慰剂组未发现。临床试验数据进一步表明，直立性低血压在雷沙吉兰治疗的前两个月内发生频率最高，且随着时间推移而减少。

高血压

雷沙吉兰选择性抑制 MAO-B，在指定剂量（1mg/日）下与酪胺敏感性升高无关。在盲法安慰剂对照研究（单药治疗和联合治疗）中，雷沙吉兰组任何受试者均未报告严重高血压。在上市后使用期间，服用雷沙吉兰的患者报告了血压升高的病例，包括罕见的严重高血压危象病例，这些病例与摄入未知量的富含酪胺的食物有关。上市后使用期间，曾有一例服用雷沙吉兰的患者联合使用眼部血管收缩药盐酸四氢萘唑啉时出现血压升高的报告。

冲动控制障碍

在单药治疗安慰剂对照研究中报告了一例性欲亢进病例。在上市后暴露期间报告以下病例，频率未知：强迫症、强迫性购物、强迫性皮肤搔抓症、多巴胺失调综合征、冲动控制障碍、冲动行为、盗窃癖、盗窃、强迫性思维、强迫性障碍、刻板症、赌博、病理性赌博、性欲增强、性欲亢进、性心理障碍、性行为不当。

报告的 ICD 病例中有一半被评估为严重。在报告这些病例时仅有个别病例尚未恢复。

日间睡眠增多（EDS）及睡眠突然发作（SOS）

接受多巴胺受体激动剂和/或其他多巴胺能治疗的患者可能会出现日间睡眠增多（睡眠过多、昏睡、镇静、睡眠发作、嗜睡、睡眠突然发作）。据报告，雷沙吉兰上市后使用中出现日间睡眠增多的类似情况。已经报告了接受雷沙吉兰和其他多巴胺能药物治疗的患者在日常生活活动时入睡的病例。尽管这些患者中有许多人报告了雷沙吉兰与其他多巴胺能药物联合治疗会产生嗜睡，但一些患者认为没有任何警告体征，例如过度困倦，并认为在事件发生前即刻他们仍然保持清醒状态。其中一些事件在治疗开始后 1 年多报告。

幻觉

帕金森病会出现幻觉和意识模糊症状。上市后经验表明，应用雷沙吉兰治疗的帕金森病患者也可见这些症状存在。

5-羟色胺综合征

在雷沙吉兰临床试验中，雷沙吉兰不能与氟西汀和氟伏沙明联合应用，但是可以与下列剂量的抗抑郁药物合用：阿米替林≤50mg/日，曲唑酮≤100mg/日，西酞普兰≤20mg/日，舍曲林≤100mg/日，帕罗西汀≤30mg/日（参见【药物相互作用】）。

在上市后使用期间，雷沙吉兰与抗抑郁药、哌替啶、曲马多、美沙酮或丙氧芬联合应用的患者中，曾有几例潜在危及生命的 5-羟色胺综合征的报告，表现有兴奋、意识模糊、僵硬、发热、肌阵挛。

恶性黑色素瘤

在安慰剂对照临床研究中，雷沙吉兰 1mg 和左旋多巴治疗组，皮肤黑色素瘤的发生率为 2/380（0.5%），安慰剂组为 1/388（0.3%）。在上市后使用阶段报告了其他恶性黑色素瘤病例。所有报告中这些病例均被认为严重。

疑似不良反应的报告

在本品获得上市批准后，疑似不良反应的报告很重要。这样可以持续监测本品的获益/风险比。要求医护专业人员通过相应的报告系统，来报告疑似不良反应。

【禁忌】

对本品活性药物成份或任何成份过敏者禁用本品（参见【成份】）。

禁用于与其他单胺氧化酶（MAO）抑制剂（包括药物与无需医生处方的天然药物如圣约翰草）或哌替啶合用（参见【药物相互作用】）。停用雷沙吉兰与开始使用 MAO 抑制剂或哌替啶之间必须至少间隔 14 天。

禁用于重度肝损害患者。

【注意事项】

雷沙吉兰与其他药物合用

雷沙吉兰应避免与氟西汀或氟伏沙明合用（参见【药物相互作用】）。停用氟西汀与开始服用雷沙吉兰应至少间隔 5 周。停用雷沙吉兰与开始氟西汀或氟伏沙明应至少间隔 14 天。

不推荐雷沙吉兰与右美沙芬或拟交感神经药物合用，如含有麻黄碱或伪麻黄碱减轻鼻或口腔充血的药物以及感冒药（参见【药物相互作用】）。

雷沙吉兰与左旋多巴合用

由于雷沙吉兰可增强左旋多巴的作用，因此左旋多巴的不良反应可能会增加，加重已有的异动症。减少左旋多巴的剂量可缓解不良反应。

已有雷沙吉兰与左旋多巴合用时发生低血压反应的报告。帕金森病患者由于存在步态问题对低血压不良反应尤其敏感。

多巴胺能的影响

日间睡眠增多（EDS）及睡眠突然发作（SOS）

雷沙吉兰可能导致不定期白天瞌睡、嗜睡，特别是如果与其他多巴胺能药物联用时，导致在日常生活活动中入睡。必须告知患者，并建议患者在雷沙吉兰治疗期间驾驶或操作机械时小心谨慎。发生嗜睡和/或突发性睡眠发作的患者必须避免驾驶或操作机器（参见“对驾驶和操作机械的影响”）。

冲动控制障碍（ICDs）

多巴胺受体激动剂和/或其他多巴胺能药物治疗可能出现冲动控制障碍（ICDs），类似的 ICDs 也见于雷沙吉兰上市后的报告。应定期监测患者冲动控

制障碍的发生。患者及其看护者应知晓雷沙吉兰治疗中所观察到的冲动控制障碍的行为症状，包括强迫、强迫思维、病理性赌博、性欲增强、性欲亢进、强迫行为以及强迫消费或购物。

黑色素瘤

临床研发阶段出现的黑色素瘤病例，提示要考虑与雷沙吉兰相关的可能性。已收集到的数据表明与发生皮肤癌（不仅仅是黑色素瘤）的高风险相关的是帕金森病本身，而非特定的某种药物。任何可疑的皮肤损伤均需由专科医生进行评估。

肝功能损害

轻度肝功能损害患者开始服用雷沙吉兰时需谨慎。中度肝功能损害患者应避免服用雷沙吉兰。患者的肝功能损害由轻度转变为中度时应停止服用雷沙吉兰。

对驾驶和操作机械的影响

雷沙吉兰可能影响驾驶和操作机械的能力。

服用本品的患者在操作危险机械，包括驾车时应要特别小心，直至可以确定雷沙吉兰对反应能力不会产生不利影响。

接受本品治疗并出现嗜睡和/或突发性睡眠发作的患者必须被告知避免驾驶或从事警觉性受损可能使自己或其他人面临严重损伤或死亡风险（例如操作机械）的活动，直到他们获得雷沙吉兰和其他多巴胺能药物治疗的足够经验以衡量此类药物是否对他们的精神和/或运动表现产生不良影响。

如果在治疗期间的任何时间发生嗜睡增加和/或日常生活活动中（例如看电视，作为乘客乘坐汽车）新发入睡，患者不得驾驶或参与潜在危险的活动。

在使用雷沙吉兰之前，如果曾发生嗜睡和/或无预警的入睡，患者在治疗期间不得驾驶、操作机械或在高处作业。

应告诫患者注意镇静药物、酒精或其他中枢神经系统抑制剂（如苯二氮卓类、抗精神病药、抗抑郁药）与雷沙吉兰联用或伴随服用增加雷沙吉兰血浆水平的药物（如环丙沙星）时可能产生的累加效应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠期妇女服用雷沙吉兰的临床资料。动物试验显示，雷沙吉兰对于生

殖毒性没有直接或间接的有害作用（参见【药理毒理】）。作为预防措施，雷沙吉兰应尽量避免用于妊娠期妇女。

哺乳

临床前数据表明雷沙吉兰抑制催乳素分泌，因此可抑制泌乳。尚不清楚雷沙吉兰是否经人乳汁分泌。雷沙吉兰应慎用于哺乳期妇女。

生育能力

尚未获得雷沙吉兰对于人类生育能力影响的数据，临床前数据显示雷沙吉兰对于生育能力没有影响。

【儿童用药】

由于本品用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未建立，本品不推荐用于儿童和青少年。

【老年用药】

无需调整剂量。

【药物相互作用】

MAO 抑制剂

由于非选择性 MAO 抑制剂有导致高血压危象的风险，因此雷沙吉兰不可与其他 MAO 抑制剂联用（包括药物与无需医生处方的天然药物如圣约翰草）（参见【禁忌】）。

哌替啶

曾有雷沙吉兰与哌替啶和 MAO 抑制剂（包括其它选择性 MAO-B 抑制剂）合用发生严重不良反应的报告（参见【禁忌】）。

拟交感神经药物

曾有 MAO 抑制剂与拟交感神经药物合用出现药物相互作用的报告。因此，鉴于雷沙吉兰的 MAO 抑制活性，不推荐其与拟交感神经药物联合应用（如含有麻黄碱或伪麻黄碱减轻鼻或口腔的充血的药物以及感冒药）(参见【注意事项】)。

右美沙芬

曾有非选择性 MAO 抑制剂与右美沙芬合用时出现药物相互作用的报告。因此，鉴于雷沙吉兰的 MAO 抑制活性，不推荐其与右美沙芬联合应用（参见【注意事项】）。

SNRI/SSRI/三环类和四环类抗抑郁药物

应避免雷沙吉兰与氟西汀和氟伏沙明合用（参见【注意事项】）。

临床试验中雷沙吉兰与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）/选择性 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）联合应用的情况请参见【不良反应】。

MAO 抑制剂与 SSRIs、SNRIs、三环类和四环类抗抑郁药物联合应用时，有发生严重不良反应的报告。因此，鉴于雷沙吉兰的 MAO 抑制活性，与抗抑郁药物联合应用时应谨慎。

影响 CYP1A2 活性的药物

体外代谢研究表明，细胞色素 P450 1A2（CYP1A2）是雷沙吉兰的主要代谢酶。

CYP1A2 抑制剂

雷沙吉兰和环丙沙星（CYP1A2 抑制剂）联合应用时，雷沙吉兰 AUC 增加 83%。雷沙吉兰和茶碱（CYP1A2 酶底物）联合应用时，二者的药代动力学参数均不受影响。因此，CYP1A2 强抑制剂可能会改变雷沙吉兰的血浆水平，应用时需谨慎。

CYP1A2 诱导剂

由于诱导 CYP1A2 酶代谢，吸烟患者的雷沙吉兰血浆水平有降低的可能。

其他细胞色素 P450 同功酶

体外研究结果显示，雷沙吉兰浓度为 1μg/ml（相当于帕金森病患者多次重复剂量给予雷沙吉兰 1mg 时 C_{max} 5.9~8.5ng/ml 的 160 倍），不会抑制细胞色素 P450 同功酶 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP4A。上述结果表明，雷沙吉兰在治疗浓度范围内与这些酶的底物发生有临床意义的药物相互作用的可能性较低。

左旋多巴和其他帕金森病用药物

长期服用左旋多巴的帕金森病患者服用雷沙吉兰联合治疗时，左旋多巴对雷沙吉兰的清除率无显著影响。

雷沙吉兰和恩他卡朋合用，雷沙吉兰口服清除率增加 28%。

<u>酪胺/雷沙吉兰的相互作用</u>

5 项酪胺的阳性对照试验（分别在健康志愿者和帕金森病患者中开展）的结果，以及居家患者餐后血压监测结果（作为左旋多巴的联合治疗，464 位患者连续 6 个月每日服用 0.5 或 1mg 雷沙吉兰或安慰剂，期间无酪胺服用限制）均显示，在无酪胺服用限制的前提下，没有酪胺/雷沙吉兰相互作用的报告。因此，在不限制酪胺饮食的情况下，服用雷沙吉兰是安全的。

【药物过量】

<u>临床症状</u>

用药过量剂量范围在 3mg~100mg 时，曾有出现以下药物过量反应的报告：轻度躁狂、高血压危象和 5-羟色胺综合征。

药物过量可以显著抑制 MAO-A 和 MAO-B。在健康志愿者单剂量给予雷沙吉兰 20mg/日及在健康志愿者连续 10 天给药 10mg/日的临床试验中，不良事件均为轻度或中度，且与雷沙吉兰治疗无相关性。在一项剂量递增试验中，对长期使用左旋多巴治疗的患者给予 10mg/日的雷沙吉兰，有发生心血管系统不良反应（包括高血压和体位性低血压）并在停药后缓解的报告。这些症状与非选择性 MAO 抑制剂作用相似。

<u>处理</u>

没有特异性的解毒药物。如果发生药物过量，需严密监测并进行对症治疗和支持性治疗。

【临床试验】

全球临床试验：雷沙吉兰的有效性主要通过以下三项试验确立：试验 I：单药治疗、试验 II 和 III：作为左旋多巴的联合治疗药物。

单药治疗：

试验 I 中，共 404 例患者，随机分配到安慰剂组（138 例），雷沙吉兰 1mg/日组（134 例），雷沙吉兰 2mg/日组（132 例），治疗 26 周，无阳性对照。

该研究中，主要有效性评价指标是统一帕金森病评分量表（UPDRS，I~III 部

分）得分较基线的改变。第 26 周/试验终末结果分析（LOCF，最末观察值结转）显示，与安慰剂相比较，雷沙吉兰组较基线平均改变的差异有统计学显著性意义（UPDRS，I~III 部分，雷沙吉兰 1mg/日组与安慰剂的差值为-4.2，95%置信区间为[-5.7，-2.7]，P<0.00001；雷沙吉兰 2mg/日组与安慰剂的差值为-3.6，95%置信区间为[-5.0，-2.1]，P<0.0001。UPDRS 运动子量表，第 II 部分：雷沙吉兰 1mg/日组与安慰剂的差值为-2.7，95%置信区间为[-3.87，-1.55]，P<0.0001；雷沙吉兰 2mg/日组与安慰剂的差值为-1.68，95%置信区间为[-2.85，-0.51]，P=0.0050。雷沙吉兰虽然对轻度患病患者的药效中等，但疗效明显。对提高患者生活质量显著有益（由 PD-QUALIF 量表评定）。

联合治疗：

试验 II 中，患者随机分配到安慰剂组（229 例）、雷沙吉兰 1mg/日组（231 例）或儿茶酚胺氧位甲基转移酶（COMT）抑制剂恩他卡朋 200mg 组，合用预定剂量的左旋多巴（LD）/脱羧酶抑制剂（227 例），治疗 18 周。在试验 III 中，患者随机给予安慰剂（159 例）、雷沙吉兰 0.5mg/日（164 例）或雷沙吉兰 1mg/日（149 例），治疗 26 周。

两项试验的有效性主要通过评价指标为治疗期一天中“关”期的平均小时数较基线的改变（由随访前 3 天所完成的 24 小时家庭日记确定）。

试验 II 中，与安慰剂组相比较，“关”期的平均小时数改变为-0.78 小时，95%置信区间为[-1.18，-0.39]，P=0.0001。雷沙吉兰 1mg 组“关”期时间平均每天总减少值与恩他卡朋组相似（-0.80 小时，95%置信区间为[-1.20，-0.41]，P<0.0001）。试验 III 中，与安慰剂组相比较的平均差异为-0.94 小时，95%置信区间为[-1.36，-0.51]，P<0.0001。雷沙吉兰 0.5mg 组也发现具统计学显著性意义的改善，但改善强度较低。经一系列附加的统计模型确定和 3 项队列分析（ITT，符合方案和完成试验人群）确证，证实了主要有效性终点结果的可靠性。

次要有效性评价指标包括对受试者改善情况的整体评估、“关”期时日常生活活动（ADL）子量表得分情况及和“开”期时 UPDRS 运动子量表的得分情况评估。与安慰剂组相比较，雷沙吉兰组的获益有统计学显著性意义。

中国 III 期注册试验：

中国的 III 期注册试验是在 324 例接受左旋多巴治疗，并有运动波动的帕金

森病患者中进行的双盲、随机、平行组研究。患者随机分配至安慰剂组（159 例）或雷沙吉兰 1mg/日治疗组（165 例）。患者接受 16 周的治疗。经家庭日记的记录确认，基线时患者每日“关”期的平均时间大约是 6.1 小时。

在该研究中，与安慰剂相比，雷沙吉兰联合左旋多巴治疗减少运动波动患者的关期时间为 0.5 小时，有显著统计学意义（表 3）。所有的次要终点均支持雷沙吉兰的获益，并具有显著统计学意义。

表 3：帕金森病患者接受雷沙吉兰作为联合治疗主要疗效结果

主要疗效评估：每日总“关”期时间的改变			
	基线（小时）	自基线至治疗后的改变（小时）	p-值
安慰剂	6.13	-0.76	---
雷沙吉兰 1mg/日	6.10	-1.25	0.0228

几个次要评估结果表明雷沙吉兰的治疗有改善，并有显著统计学意义，包括临床总体印象评分-总体改善、在“关”期进行的 UPDRS 日常生活活动子量表评分（ADL）、和在“开”期进行的 UPDRS 运动功能子量表评分。

表 4：帕金森病患者接受雷沙吉兰作为联合治疗次要疗效结果

	基线	与安慰剂的差别	P 值
CGI-I 评分			
雷沙吉兰 1mg/日	3.94	-0.41	<0.001
“关”期进行的 UPDRS-ADL（日常生活活动能力）子量表评分			
雷沙吉兰 1mg/日	15.59	-1.01	0.007
“开”期进行的 UPDRS 运动功能子量表评分			
雷沙吉兰 1mg/日	23.82	-1.60	0.032

本研究数据总体未发现任何新的安全性方面的问题。

【药理毒理】

药理作用

雷沙吉兰是选择性不可逆 MAO-B 抑制剂，适用于治疗原发性帕金森病。

MAO 是含黄素的酶，分为两大类分子 A 和 B，位于全身神经末梢、脑部、肝脏和肠道粘膜的线粒体膜上。MAO 在 CNS 和外周组织中调节儿茶酚胺和 5-

羟色胺的代谢降解。MAO-B 是人类脑部的主要 MAO 形式。在脑、肝脏和肠道组织中进行的离体动物研究显示雷沙吉兰是强效不可逆 B 型单胺氧化酶（MAO-B）选择性抑制剂。在推荐治疗剂量水平，已知雷沙吉兰也是血小板中 MAO-B 的强效不可逆抑制剂。雷沙吉兰的确切作用机制未知。其中一个机制与其 MAO-B 抑制活性有关，导致纹状体中多巴胺的细胞外水平增加。在多巴胺能运动机能障碍模型中，雷沙吉兰通过提高多巴胺水平及随后增加多巴胺能活性发挥有效作用。

毒理研究

遗传毒性：

代谢活化条件下，人淋巴细胞体外染色体畸变试验显示雷沙吉兰有可重现的诱裂性，有和无代谢活化条件下，体外小鼠淋巴瘤 tk 试验显示雷沙吉兰有致突变性和诱裂性。在 Ames 试验和小鼠体内微核试验中，雷沙吉兰的结果为阴性。在小鼠体内微核试验中，雷沙吉兰与左旋多巴/卡比多巴联合给药时的结果也为阴性。

生殖毒性：

大鼠在交配期前和整个交配期经口给药最高剂量达 3mg/kg/天[约为人最大推荐剂量（MRHD）1mg/天下人体血浆暴露量 AUC 的 30 倍]，且雌性动物继续给药至妊娠第 17 天，雷沙吉兰对交配行为和生育力未见影响。尚未研究过雷沙吉兰与左旋多巴/卡比多巴联合给药时对交配和生育力的影响。

在妊娠大鼠中进行的交配/生育力和胚胎-胎仔发育毒性联合试验中，经口给药剂量高达 3mg/kg/天（约为 MRHD 下人体中血浆暴露量 AUC 的 30 倍）时，雷沙吉兰未见对胚胎-胎仔发育的影响。

妊娠家兔在整个器官形成期经口给予雷沙吉兰高达 36mg/kg/天（血浆 AUC 约为 MRHD 下人体暴露量的 800 倍），未见胚胎-胎仔发育毒性。

妊娠大鼠在妊娠期和哺乳期经口给予雷沙吉兰 0.1、0.3、1mg/kg/天，0.3mg/kg/天和 1mg/kg/天（相当于 MRHD 下人体血浆 AUC 的 10 和 16 倍）时，子代存活率降低和子代体重下降。无影响剂量（0.1mg/kg）没有获得血药浓度数据，但该剂量以 mg/m^2 计接近于 MRHD。这项试验未充分评估雷沙吉兰对身体和行为发育的影响。

雷沙吉兰可与左旋多巴/卡比多巴联合治疗。妊娠大鼠在整个器官形成期经口给予雷沙吉兰（0.1、0.3、1mg/kg/天）和左旋多巴/卡比多巴（80/20mg/kg/天）（单独和联合用药），在雷沙吉兰联合左旋多巴/卡比多巴 1/80/20mg/kg/天（约为 MRHD 下人体雷沙吉兰血浆 AUC 的 8 倍，以 mg/m^2 计接近于左旋多巴/卡比多巴的 MRHD [800/200mg/天]）给药的大鼠中胎仔波状肋骨的发生率增加。妊娠家兔在整个器官形成期经口给予雷沙吉兰（3mg/kg）或联合左旋多巴/卡比多巴用药（雷沙吉兰：0.1、0.6、1.2mg/kg，左旋多巴/卡比多巴：80/20mg/kg/天），0.6 和 1.2mg/kg/天剂量的雷沙吉兰与左旋多巴/卡比多巴联合给药时（分别约为 MRHD 下人体雷沙吉兰血浆 AUC 的 7 和 13 倍）观察到胚胎-胎仔死亡增加。左旋多巴/卡比多巴单独给药（以 mg/m^2 计，接近 MRHD）时心血管异常增加，雷沙吉兰（所有剂量，为 MRHD 下人体雷沙吉兰血浆 AUC 的 1~13 倍）与左旋多巴/卡比多巴联合用药时增加幅度更大。

致癌性：

进行了雷沙吉兰经口给药 1、15 和 45mg/kg/天的小鼠两年致癌性试验以及经口给药 0.3、1 和 3mg/kg/天（雄性）或 0.5、2、5 和 17mg/kg/天（雌性）的大鼠两年致癌性试验。大鼠中任何剂量下均未见肿瘤增加。在最高剂量下，雄性和雌性大鼠中的血浆暴露量（AUC）分别约为 MRHD 1mg/天人体暴露量的 33 和 260 倍。小鼠中雄性和雌性动物在 15 和 45mg/kg 剂量下可见肺部肿瘤（合并腺瘤/癌）增加。在最低剂量下，血浆 AUC 约为 MRHD 下人体预期暴露量的 5 倍。

尚未研究过雷沙吉兰与左旋多巴/卡比多巴联合给药时的致癌潜力。

依赖性：

小鼠和大鼠的试验结果未显示出潜在的药物滥用和依赖性。临床试验亦未显示出药物滥用、耐受和药物依赖。但评价这些影响的系统的临床试验尚未进行。

【药代动力学】

吸收

雷沙吉兰吸收迅速，约 0.5 小时可达血浆峰浓度（C_{max}）。单剂量给药雷沙吉兰的绝对生物利用度为 36%。

虽然与高脂食物同服时 C_{max} 和血浆暴露（AUC）分别下降约 60%和 20%，

但食物不影响雷沙吉兰的达峰时间（T_{max}）。由于 AUC 没有受到明显的影响，因此雷沙吉兰的服用不受进食影响。

分布

单剂量静脉给药的平均分布容积为 243L。单剂量口服 ^{14}C 标记的雷沙吉兰，血浆蛋白结合率约为 60~70%。

代谢

排泄前雷沙吉兰几乎全部经过肝脏生物转化。雷沙吉兰主要通过两个途径代谢：N-脱烷基和/或羟化，转化为 1-氨基茚满、3-羟基-N-炔丙基-1-氨基茚满和 3-羟基-1-氨基茚满。体外研究显示雷沙吉兰的两条代谢途径都要通过细胞色素 P450 酶系的作用，CYP1A2 为主要代谢酶。雷沙吉兰及其代谢物也主要通过形成葡萄糖醛酸苷进行消除。来自体内和体外的试验证实，雷沙吉兰既不是主要 CYP450 同工酶的抑制剂也不是诱导剂（参见【药物相互作用】）。

排泄

口服 ^{14}C 标记的雷沙吉兰后，主要通过尿液排泄（62.6%），其次通过粪便排泄（21.8%）。给药后 38 天总回收可达给药量的 84.4%。只有不到 1%的雷沙吉兰以原形药通过尿液排泄。

线性/非线性

雷沙吉兰剂量为 0.5~2mg 时，其药代动力学呈线性，终末半衰期为 0.6~2 小时。

肝功能损害患者

轻度肝功能损害患者的 AUC 和 C_{max} 分别增加 80%和 38%。中到重度肝功能损害患者的 AUC 和 C_{max} 分别增加 568%和 83%（参见【注意事项】）。

肾功能损害患者

轻度肾功能损害（CLcr 50~80ml/min）和中度肾功能损害（CLcr 30~49ml/min）患者的药代动力学特征与健康志愿者相似。

老年人

老年人（>65 岁）的年龄对于雷沙吉兰的药代动力学影响轻微（参见【用法用量】）。

【贮藏】

不超过 30℃密封保存。

【包装】

水泡眼包装：铝/铝水泡眼包装，7 片/盒、14 片/盒、28 片/盒、56 片/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20100311

【批准文号】

进口药品注册证号：H20170336、H20170337

【药品上市许可持有人】

名称：Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

注册地址：124 Dvora HaNevi'a St., Tel Aviv 6944020, Israel

联系方式：+972-3-9267267

传真：+972-3-9234050

【生产企业】

生产厂：Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

地址：18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 4410202, Israel

电话：+972-9-8631968

传真：+972-9-8639821

联系方式：

灵北（北京）医药信息咨询有限公司

地址：北京市朝阳区东大桥路 9 号北京侨福芳草地大厦 A 座 12 层 03-06 单元，100020

电话：+86 10 5875 0088

传真：+86 10 5875 6196

产品服务热线：4008102919

